

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 7 月 22 日 (22.07.2004)

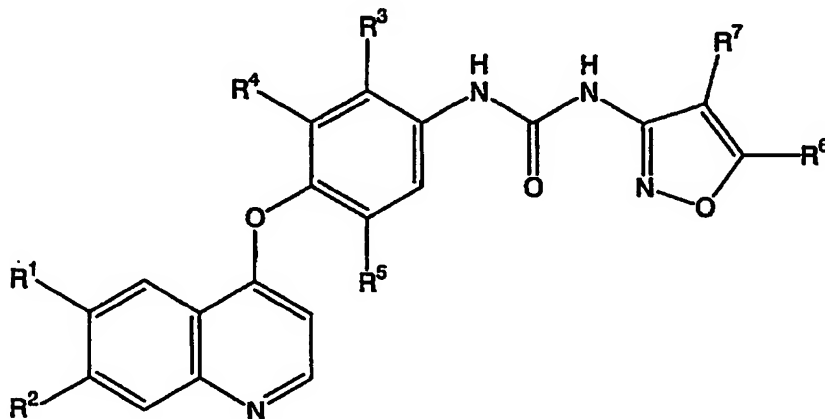
PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/060373 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/4709, 9/08, A61P 27/02, 43/00 // C07D 413/12
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/016854
- (22) 国際出願日: 2003 年 12 月 26 日 (26.12.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2002-379857
2002 年 12 月 27 日 (27.12.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 参天製薬株式会社 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒533-8651 大阪府 大阪市 東淀川区 下新庄 3 丁目 9 番 19 号 Osaka (JP). 麒麟麦酒株式会社 (KIRIN BEER KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒104-8288 東京都 中央区 新川 二丁目 1 〇 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 松野 聖 (MAT-SUNO, Kiyoshi) [JP/JP]; 〒630-0101 奈良県 生駒市 高山町 8916-16 参天製薬株式会社 研究所内 Nara (JP). 小山 真治 (KOYAMA, Shinji) [JP/JP]; 〒630-0101 奈良県 生駒市 高山町 8916-16 参天製薬株式会社 研究所内 Nara (JP).
- (74) 代理人: 日比 紀彦, 外 (HIBI, Norihiko et al.); 〒542-0086 大阪府 大阪市 中央区 西心斎橋 1 丁目 1 3 番 1 8 号 イナバビル 3 階 キシモト特許事務所内 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
— 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: THERAPEUTIC AGENT FOR WET AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

(54) 発明の名称: 滲出型加齢黄斑変性治療剤



(I)

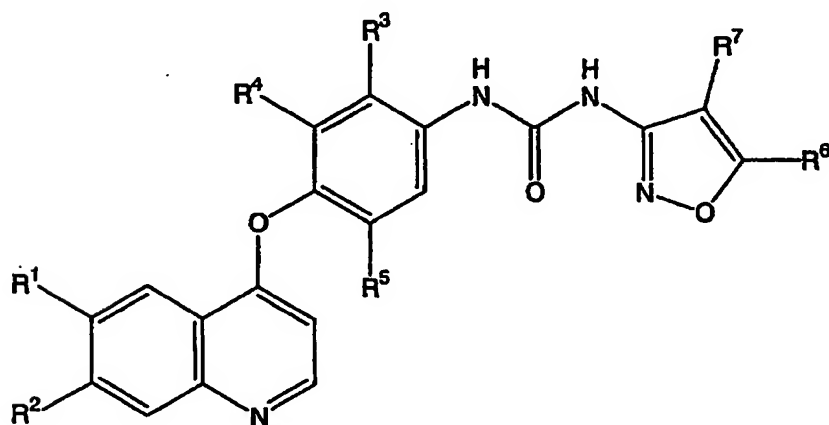
(57) Abstract: A therapeutic agent for wet age-related macular degeneration which contains as an active ingredient an N-quinolyloxyphenyl-N'-isoxazolylurea derivative represented by the general formula (I) (wherein R¹ and R² each is C₁₋₆ alkoxy; R³ is halogeno; R⁴ and R⁵ each is hydrogen, halogeno, etc.; and R⁶ and R⁷ each is hydrogen, halogeno, C₁₋₄ alkyl, etc.). The compound has excellent choroidal angiogenesis inhibitory activity and is useful in treatments for wet age-related macular degeneration.

[続葉有]



(57) 要約:

本発明は、一般式 (I) [R¹およびR²はC₁-6アルコキシ基；R³はハロゲン原子；R⁴およびR⁵は水素原子、ハロゲン原子等；R⁶およびR⁷は水素原子、ハロゲン原子、C₁-4アルキル基等] で示されるN-キノリルオキシフェニル-N'-イソキサゾリルウレア誘導体を有効成分として含む滲出型加齢黄斑変性治療剤を提供する。この化合物は、優れた脈絡膜血管新生阻害作用を有し、滲出型加齢黄斑変性の治療に有用である。



(I)

明 細 書

滲出型加齢黄斑変性治療剤

5 技術分野

本発明は、N-キノリルオキシフェニル-N'-イソキサゾリルウレア誘導体を有効成分として含む滲出型加齢黄斑変性治療剤に関するものである。

背景技術

- 10 加齢黄斑変性 (age-related macular degeneration; 以下「AMD」とする) は原因不明の、加齢に伴って黄斑部に生じる疾患である。これは50歳以上の高齢者に多く、近年高齢者の視力低下および失明の主要原因疾患として注目されている。AMDには黄斑部に脈絡膜由来の新生血管が伸展し、出血や滲出を生じる滲出型と、脈絡膜血管新生が関与せず、網膜色素上皮細胞や脈絡膜毛細管板の萎縮をきたす萎縮型がある。滲出型加齢黄斑変性は、高齢者の黄斑に脈絡膜から網膜色素上皮細胞あるいは網膜下に新生血管が伸展し、出血や滲出型病変を生じる。従って、脈絡膜の血管新生を阻害する薬剤が滲出型加齢黄斑変性の治療薬として期待されている。

- 一方、抗腫瘍作用を有するキノリン誘導体およびキナゾリン誘導体が国際公開
20 WO 00/43366号および国際公開WO 02/088110号に記載されている。これらの化合物はヒトKDR細胞内領域の自己リン酸化活性を阻害し、血管新生阻害作用を有し、腫瘍増殖抑制作用、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ等の疾患の治療に有用であることが記載されている。しかしながら、脈絡膜における血管新生阻害作用については述べられていない。

25

発明の開示

上記のように血管新生阻害作用を有するキノリン誘導体およびキナゾリン誘導体が知られているが、これらの化合物の中でも特に脈絡膜の血管新生に対して優

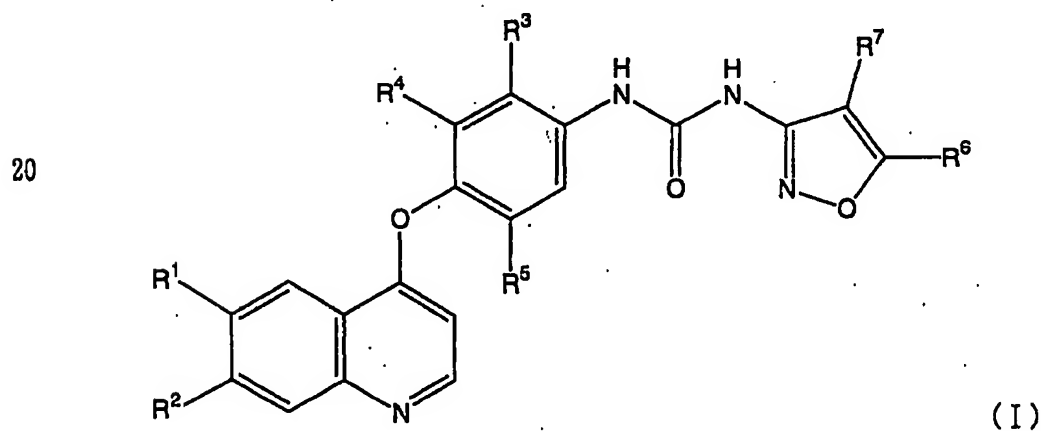
れた阻害効果を有し、滲出型加齢黄斑変性の治療に有用な化合物を見出すことは非常に興味ある課題であった。

そこで本発明者らは、上記化合物群の脈絡膜における血管新生阻害作用の検討を行った結果、N-キノリルオキシフェニル-N'-イソキサゾリルウレア誘導体が特に優れた脈絡膜血管新生阻害作用を示すことを見出し、これらの化合物が滲出型加齢黄斑変性の治療剤として有用であることを見出した。

本発明は、

1. 一般式 (I) で表される化合物、またはそれらの医薬として許容される塩もしくは溶媒和物を有効成分として含む滲出型加齢黄斑変性治療剤、
 2. 一般式 (I) で表される化合物、またはそれらの医薬として許容される塩もしくは溶媒和物を有効成分として含む滲出型加齢黄斑変性治療のための眼局所投与剤、または
 3. 一般式 (I) で表される化合物、またはそれらの医薬として許容される塩もしくは溶媒和物を有効成分として含む脈絡膜血管新生阻害剤
- に関するものである。

以下、特記なき限り、一般式 (I) で表される化合物を本化合物という。



R^1 および R^2 は同一または異なってもよく、 C_{1-6} アルコキシ基を表す。

R^3 はハロゲン原子を表す。

R^4 および R^6 は同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、 C_1

-₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、またはアミノ基を表す。

- R⁶およびR⁷は同一または異なっているいてもよく、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基（このアミノ基上の1または2の水素原子は同一または異なっているいてもよいC₁₋₄アルキル基で置換されているいてもよい）、C₁₋₄アルコキシカルボニルC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキルカルボニル、またはC₃₋₅環状アルキル基を表す。

各置換基の好ましい例または特に好ましい例を以下に示す。

- 10 R¹およびR²の特に好ましい例は、メトキシメチル基である。

R³の特に好ましい例は、塩素原子である。

R⁴およびR⁵の好ましい例は、水素原子またはハロゲン原子であり、特に好ましくは水素原子である。

- 15 R⁶およびR⁷の好ましい例は、水素原子、ハロゲン原子またはC₁₋₄アルキル基であり、より好ましくは、R⁶がC₁₋₄アルキル基、特に好ましくはメチル基で、R⁷が水素原子である。

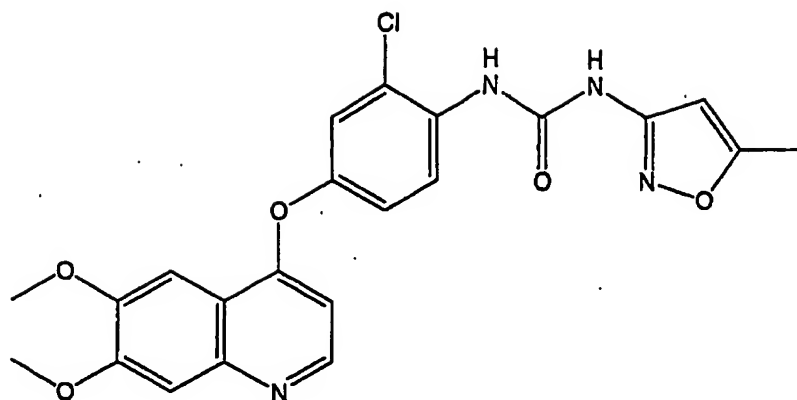
本化合物において、置換基の好ましい組み合わせの例、または特に好ましい組み合わせの例を以下に示す。

- 20 置換基の好ましい組み合わせは、R⁴およびR⁵が水素原子またはハロゲン原子を示し、R⁶およびR⁷が水素原子、ハロゲン原子またはC₁₋₄アルキル基を示すものであり、より好ましい組み合わせは、さらにR³が塩素原子を示すものである。

特に好ましくは、R³が塩素原子を示し、R⁴およびR⁵が水素原子を示し、R⁶がC₁₋₄アルキル基を示し、R⁷が水素原子を示すものである。

- 25 本化合物の特に好ましい例としては、下記式 (Ia) で示されるN- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアが挙げられる。

5



(I a)

本化合物は特に優れた脈絡膜血管新生阻害作用を有し、滲出型加齢黄斑変性の
 10 治療に有用である。本化合物の作用効果については後述の薬理試験の項で詳細に
 説明する。

本化合物の化学構造上の特徴は、キノリルオキシフェニルを基本骨格とし、そ
 のフェニル基にウレア構造を介してイソキサゾリル基が結合していることにある
 。キノリルオキシフェニルウレア誘導体としては多くの化合物が知られているが
 15 、本化合物はこれにイソキサゾリル基が結合することにより特に優れた脈絡膜血
 管新生阻害作用を呈するものである。このことは、ウレア構造を介して結合して
 いる基がアルキル基である以外共通の基本的化学構造を有する比較化合物を用い
 た後述の薬理試験でも明らかである。

本化合物は、WO 02/088110 に示された製造法に従って製造すること
 20 ができる。

本発明における医薬として許容される塩の例としては、塩酸塩、硫酸塩、リン
 酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩等が挙げられるが、塩は
 これらの例示に制限されるものではない。

本化合物は無水物の形でも溶媒和物の形でもよく、溶媒和物の代表例としては
 25 水和物が挙げられる。

本化合物の投与剤型としては、注射剤および点眼剤が好ましく、汎用されてい
 る技術を用いて本化合物をこれらの剤型に製剤化することができる。例えば、注
 射剤は、本化合物に通常用いられる添加剤を加え、注射用蒸留水に溶解または懸

濁することにより調製される。添加剤としては塩化ナトリウム等の浸透圧調整剤、リン酸ナトリウム等のpH調整剤、ポリソルベート80等の界面活性剤、メチルセルロース等の増粘剤等が挙げられる。点眼剤は、本化合物に上記添加剤の他、必要に応じて塩化ベンザルコニウム、パラベン等の防腐剤、クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等の安定化剤を加え、蒸留水に溶解または懸濁し、pHを4～8に、浸透圧比を1.0付近になるように調整することにより調製される。これらの製剤の他に眼内インプラントやマイクロスフェア等のDDS（ドラッグデリバリーシステム）化された製剤にすることもできる。

本発明は、上述した滲出型加齢黄斑変性治療剤を患者に治療上有効な量投与することからなる滲出型加齢黄斑変性の治療方法にも関する。

本化合物の投与は経口、非経口のどちらでも良いが、非経口、特に眼局所投与が好ましい。眼局所投与としては、具体的には点眼投与、結膜下投与、テノン嚢下投与、硝子体内投与、眼内インプラントが挙げられる。

投与量は症状、年齢、剤型などによって適宜選択できるが、注射剤では、1回あたり本化合物1～100mgを2週間～6ヶ月に1回投与すればよい。点眼剤では1回あたり本化合物0.1～10mgを1日1回～数回点眼すればよい。

以下に薬理試験の結果を示す。

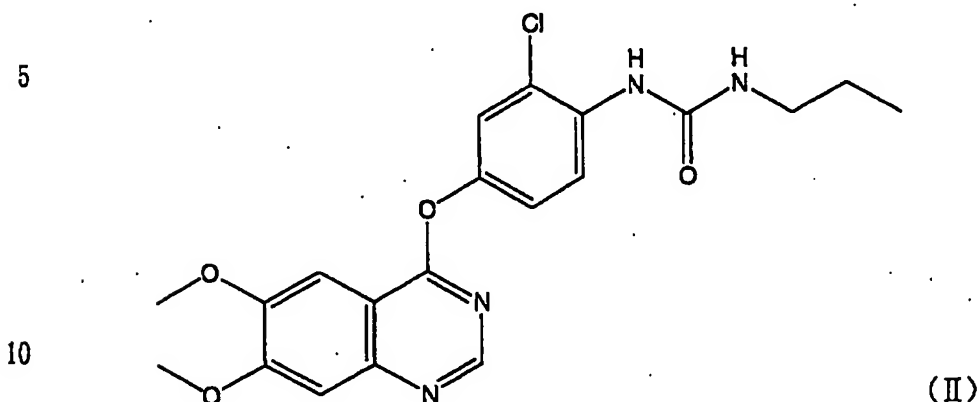
発明を実施するための最良の形態

20 実施例

[薬理試験]

本化合物群の滲出型加齢黄斑変性に対する効果を調べるため、塩酸N-〔2-クロロ-4-〔(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ〕フェニル〕-N'-(5-メチル-3-イソキサゾリル)ウレア（以下化合物1とする）の脈絡膜血管新生阻害試験を行った。比較化合物としてWO00/43366号公報に記載された下記式（II）に示すN-〔4-〔(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ〕フェニル〕-N'-プロピルウレア（以下比較化合物Aとする）を用いた。

本化合物と比較化合物との化学構造の主たる違いは、ウレア構造のN末置換基が、本化合物ではイソキサゾール基であるのに対し、比較化合物ではアルキル基であり、両化合物は全体として類似した化学構造を有する。



(レーザー誘発ラット脈絡膜血管新生モデルの作製)

ラットに5%塩酸ケタミン注射液および2%塩酸キシラジン注射液の混合液(7:1) 1mL/kgを筋肉内投与することによりラットを全身麻酔し、0.5%トロピカミド-0.5%塩酸フェニレフリン点眼液を点眼して散瞳させた後、クリプトンレーザー光凝固装置により光凝固を行った。光凝固は、眼底後局部において、太い網膜血管を避け、焦点を網膜深層に合わせて1眼につき8ヶ所散在状に実施した(凝固条件:スポットサイズ100μm、出力100mW、凝固時間0.1秒)。光凝固後、眼底撮影を行い、レーザー照射部位を確認した。

20 (薬物の投与方法)

化合物1を生理食塩水に6、20および60mg/mLになるよう懸濁し、レーザー照射直後に結膜下へ50μL投与した(投与量0.3mg/eye(1眼)、1.0mg/eyeおよび3.0mg/eye)。比較群として比較化合物Aを6、20および60mg/mLになるよう生理食塩水に懸濁し、上記と同様に投与した。基剤投与群として、生理食塩水を同様に投与した。

(評価方法)

光凝固後14日目に10%フルオレセイン 0.1mLを頸静脈から注入して、蛍光眼底造影を行った。蛍光眼底造影で、蛍光漏出が認められなかったスポットを陰性、蛍光漏出が認められたスポットを陽性と判定した。また、若干の蛍光漏出が認められる光凝固部位

は、それが2箇所存在した時に陽性と判定した。式1に従って新生血管発現率を算出した。レーザー照射8ヶ所のスポットに対する陽性スポット数から新生血管発現率を算定し、式2に従い、脈絡膜血管新生阻害率を算出した。

式1

5
$$\text{新生血管発現率 (\%)} = (\text{陽性光凝固部位数} / \text{全光凝固部位数}) \times 100$$

式2

$$\text{脈絡膜血管新生阻害率 (\%)} = (A_0 - A_x) / A_0 \times 100$$

A_0 : 基剤投与群の新生血管発現率

A_x : 薬物投与群の新生血管発現率

10

(結果)

上記試験の結果を表1に示す。投与量0.3mg/eye (1眼)、1.0mg/eyeおよび3.0mg/eyeともに化合物1は比較化合物Aより高い脈絡膜血管新生阻害率を示し、3.0mg/eyeでは比較化合物Aの約5倍もの

15 強い阻害効果を有することが判明した。

即ち、化合物1に代表されるウレア構造のN末置換基がイソキサゾール基である化合物群が特に優れた脈絡膜血管新生阻害作用を示すことが分かった。

表1

		新生血管発現率 (%、8眼の平均値)	脈絡膜血管新生 阻害率 (%)
5	基剤投与群	69.6	—
	化合物1投与群		
	0.3mg/eye	56.3	19.2
	1.0mg/eye	50.0	28.2
	3.0mg/eye	26.6	61.9
10	比較化合物A投与群		
	0.3mg/eye	62.5	10.3
	1.0mg/eye	56.3	19.2
	3.0mg/eye	60.9	12.5

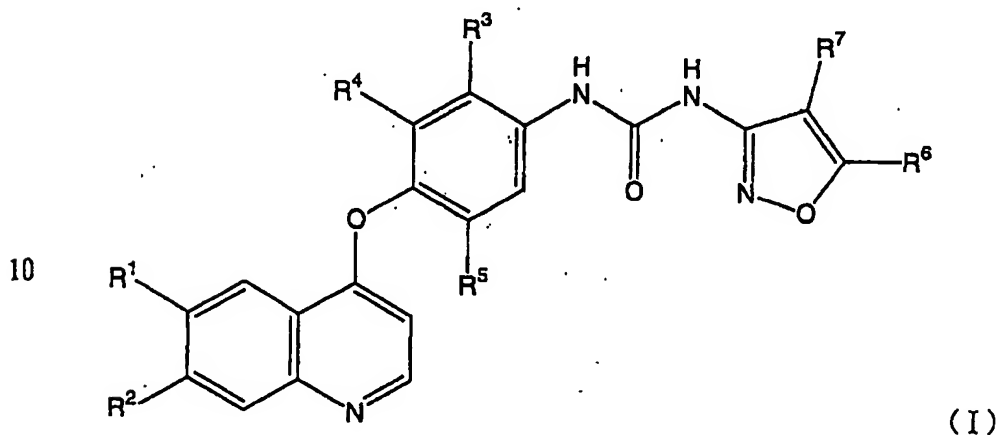
産業上の利用可能性

本発明は、上記一般式 (I) で示されるN-キノリルオキシフェニル-N'-イソキサゾリルウレア誘導体を有効成分として含む滲出型加齢黄斑変性治療剤を
 15 提供する。この化合物は、優れた脈絡膜血管新生阻害作用を有し、滲出型加齢黄斑変性の治療に有用である。

請求の範囲

1. 一般式 (I) で表される化合物、またはそれらの医薬として許容される塩もしくは溶媒和物を有効成分として含む滲出型加齢黄斑変性治療剤。

5



(式中、

- 15 R^1 および R^2 は同一または異なってもよく、 C_{1-6} アルコキシ基を表し、
 R^3 はハロゲン原子を表し、
 R^4 および R^5 は同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4}
アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基
、ニトロ基、またはアミノ基を表し、
20 R^6 および R^7 は同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4}
アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基
、ニトロ基、アミノ基（このアミノ基上の1または2の水素原子は同一または異
なってもよい C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよい）、 C_{1-4} アルコキシ
カルボニル C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルカルボニル、または C_{3-5} 環状アルキ
25 ル基を表す)

2. R^4 および R^5 が水素原子またはハロゲン原子を示し、 R^6 および R^7 が
水素原子、ハロゲン原子または C_{1-4} アルキル基を示す化合物またはそれらの医薬
として許容される塩もしくは溶媒和物を有効成分として含む請求項1記載の滲出

型加齢黄斑変性治療剤。

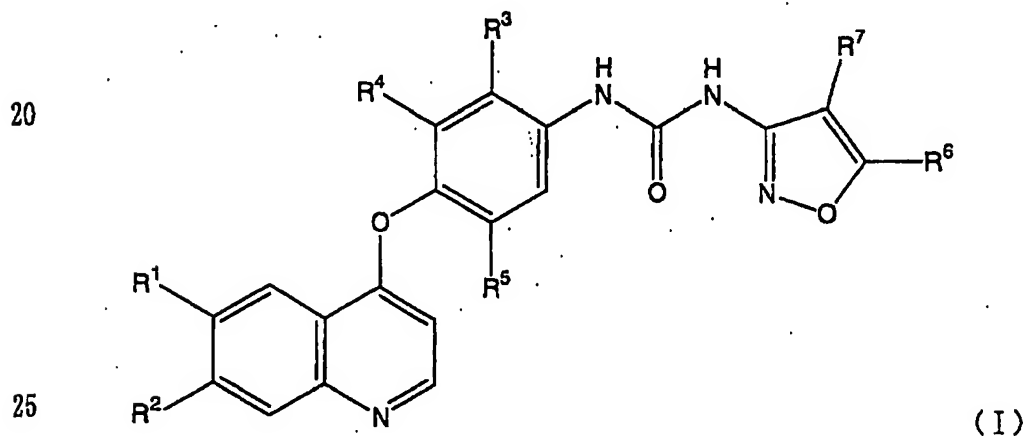
3. R^3 が塩素原子を示す化合物またはそれらの医薬として許容される塩もしくは溶媒和物を有効成分として含む請求項2記載の滲出型加齢黄斑変性治療剤

5 4. R^6 が C_{1-4} アルキル基を示し、 R^7 が水素原子を示す化合物またはそれらの医薬として許容される塩もしくは溶媒和物を有効成分として含む請求項3記載の滲出型加齢黄斑変性治療剤。

5. R^4 および R^5 が水素原子を示す化合物またはそれらの医薬として許容される塩もしくは溶媒和物を有効成分として含む請求項4記載の滲出型加齢黄斑変性治療剤。

6. $N - \{2\text{-クロロ-}4 - [(6, 7\text{-ジメトキシ-}4\text{-キノリル}) \text{オキシ}] \text{フェニル} \} - N' - (5\text{-メチル-}3\text{-イソキサゾリル})$ ウレアまたはその医薬として許容される塩もしくは溶媒和物を有効成分として含む滲出型加齢黄斑変性治療剤。

15 7. 一般式 (I) で表される化合物、またはそれらの医薬として許容される塩もしくは溶媒和物を有効成分として含む滲出型加齢黄斑変性治療のための眼局所投与剤。



(式中、

R^1 および R^2 は同一または異なっていてもよく、 C_{1-6} アルコキシ基を表し、

R³はハロゲン原子を表し、

R⁴およびR⁵は同一または異なっているいてもよく、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、

- 5 R⁶およびR⁷は同一または異なっているいてもよく、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基（このアミノ基上の1または2の水素原子は同一または異なっているいてもよいC₁₋₄アルキル基で置換されているいてもよい）、C₁₋₄アルコシカルボニルC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキルカルボニル、またはC₃₋₆環状アルキル基を表す）
- 10

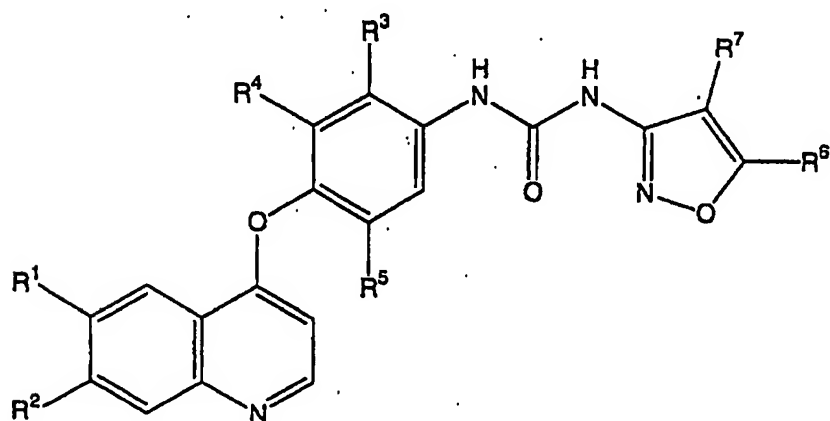
8. N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアまたはその医薬として許容される塩もしくは溶媒和物を有効成分として含む滲出型加齢黄斑変性治療のための眼局所投与剤。

- 15 9. 眼局所投与が、点眼投与、結膜下投与、テノン嚢下投与、硝子体内投与または眼内インプラントである請求項7または8記載の眼局所投与剤。

10. 一般式 (I) で表される化合物、またはそれらの医薬として許容される塩もしくは溶媒和物を有効成分として含む脈絡膜血管新生阻害剤。

20

25



(I)

(式中、

R¹およびR²は同一または異なってもよく、C₁₋₆アルコキシ基を表し、

R³はハロゲン原子を表し、

R⁴およびR⁵は同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₄

アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄アルキルチオ基、トリフルオロメチル基

5、ニトロ基、またはアミノ基を表し、

R⁶およびR⁷は同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₄

アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄アルキルチオ基、トリフルオロメチル基

、ニトロ基、アミノ基（このアミノ基上の1または2の水素原子は同一または異

なってもよいC₁₋₄アルキル基で置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシ

10カルボニルC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキルカルボニル、またはC₃₋₅環状アルキル基を表す)

11. N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアまたはその

15 医薬として許容される塩もしくは溶媒和物を有効成分として含む脈絡膜血管新生阻害剤。

12. 請求項1～6のいずれかに記載の滲出型加齢黄斑変性治療剤を患者に治療上有効な量投与することからなる滲出型加齢黄斑変性の治療方法。

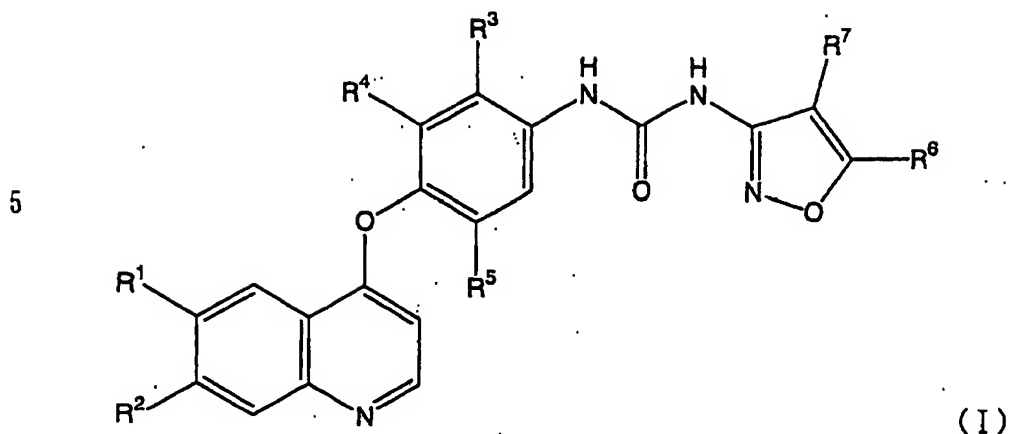
13. 請求項1～6のいずれかに記載の滲出型加齢黄斑変性治療剤を患者に治療上有効な量眼局所投与することからなる滲出型加齢黄斑変性の治療方法。

20 14. 眼局所投与が、点眼、結膜下注射、テノン嚢下注射、硝子体内注射または眼内インプラントである請求項13記載の滲出型加齢黄斑変性の治療方法。

15

、滲出型加齢黄斑変性治療剤の製造のための、一般式 (I) で表される化合物、またはそれらの医薬として許容される塩もしくは溶媒和物の使用。

25



10 (式中、

R^1 および R^2 は同一または異なってもよく、 C_{1-6} アルコキシ基を表し、

R^3 はハロゲン原子を表し、

R^4 および R^5 は同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基

15 、ニトロ基、またはアミノ基を表し、

R^6 および R^7 は同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基

、ニトロ基、アミノ基（このアミノ基上の1または2の水素原子は同一または異なってもよい C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよい）、 C_{1-4} アルコキシ

20 カルボニル C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルカルボニル、または C_{3-5} 環状アルキル基を表す)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/16854

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/4709, 9/08, A61P27/02, 43/00//C07D413/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/4709, 9/08, A61P27/02, 43/00//C07D413/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1926-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2004

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2004 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2004

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/MEDLINE/BIOSIS/EMBASE/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02/88110 A1 (Kirin Brewery Co., Ltd.), 07 November, 2002 (07.11.02), Claim 31; page 15, lines 14 to 15; example 4; table 2 & JP 2003-12668 A & US 2003/087907 A	1-11, 15
Y	BELL, C. et al., Oligonucleotide NX1838 inhibits VEGF165-mediated cellular responses in vitro, In Vitro Cellular & Developmental Biology: Animal, 1999, Vol.35, No.9, pages 533 to 542; particularly, abstract	1-11, 15
Y	WO 01/51087 A2 (LIGHT SCIENCES CORP.), 19 July, 2001 (19.07.01), Claims 1, 5 to 7 & AJ 200127837 A & EP 1267935 A2 & US 2002/049247 A1 & JP 2003-519670 A	1-11, 15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
15 April, 2004 (15.04.04)

Date of mailing of the international search report
11 May, 2004 (11.05.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/16854

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2002-505297 A (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), 19 February, 2002 (19.02.02), Claim 11 & AU 9927455 A & BR 9908566 A & CN 1298304 A & EP 1058553 A2 & JP 2002-505297 A & KR 2001041605 A & NO 200004405 A & US 6423691 B1 & WO 99/44624 A2	1-11,15
Y	JP 2001-114699 A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 24 April, 2001 (24.04.01), Claim 5 & AU 200064746 A & WO 01/12226 A1	1-11,15
Y	JP 11-500119 A (F. Hoffmann-La Roche AG.), 06 January, 1999 (06.01.99), Claims 4, 5 & AU 9647883 A & BR 9607427 A & CN 1189102 A & EP 809511 A1 & FI 9703356 A & WO 96/25171 A1	1-11,15
Y	JP 09-071531 A (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 18 March, 1997 (18.03.97), Par. No. [0022] & US 5633275 A	1-11,15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/16854

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 12 to 14

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 12 to 14 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))			
Int. Cl ⁷ A61K31/4709, 9/08, A61P27/02, 43/00 // C07D413/12			
B. 調査を行った分野			
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))			
Int. Cl ⁷ A61K31/4709, 9/08, A61P27/02, 43/00 // C07D413/12			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
日本国実用新案公報 1926-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2004年 日本国実用新案登録公報 1996-2004年 日本国登録実用新案公報 1994-2004年			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)			
CAPLUS/MEDLINE/BIOSIS/EMBASE/REGISTRY (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
Y	WO 02/88110 A1 (麒麟麦酒株式会社) 2002.11.07, 請求項31、第15頁第14-15行、実施例4、表2等参照 & JP 2003-12668 A & US 2003/087907 A	1-11, 15	
Y	BELL, C., et al, Oligonucleotide NX1838 inhibits VEGF165-mediated cellular responses in vitro, In Vitro Cellular & Developmental Biology: Animal, 1999, Vol.35, No.9, p.533-542 特にAbstract参照	1-11, 15	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリ 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願			
の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 15.04.2004		国際調査報告の発送日 11.5.2004	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 安川 聡 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 01/51087 A2 (LIGHT SCIENCES CORPORATION) 2001. 07. 19, Claim1, 5-7等参照 & AU 200127837 A & EP 1267935 A2 & US 2002/049247 A1 & JP 2003-519670 A	1-11, 15
Y	JP 2002-505297 A (千寿製薬株式会社) 2002. 02. 19, 請求項11等参照 & AU 9927455 A & BR 9908566 A & CN 1298304 A & EP 1058553 A2 & JP 2002-505297 A & KR 2001041605 A & NO 200004405 A & US 6423691 B1 & WO 99/44624 A2	1-11, 15
Y	JP 2001-114699 A (参天製薬株式会社) 2001. 04. 24, 請求項5等参照 & AU 200064746 A & WO 01/12226 A1	1-11, 15
Y	JP 11-500119 A (エフ・ホフマンーラ ロシュ アーゲー) 1999. 01. 06, 請求項4, 5等参照 & AU 9647883 A & BR 9607427 A & CN 1189102 A & EP 809511 A1 & FI 9703356 A & WO 96/25171 A1	1-11, 15
Y	JP 09-071531 A (明治製薬株式会社) 1997. 03. 18, 【0022】段落等参照 & US 5633275 A	1-11, 15

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

- 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。